第41章

PANCREATIC HORMONES & ANTIDIABETIC DRUGS

I. THE ENDOCRINE PANCREAS

※胰島蘭氏小島 islet of Langerhans :

1. α cell :

(1) 分泌 Glucagon 升糖素→ 促進肝糖分解 (glycogenolysis)

→ 升高血糖，防止hypoglycemia

(其分泌速率依血糖濃度而定)

即當血糖↓ → 升糖素glucagon ↑

註： glucagon, glucose, gastrin會導致內生性胰島素之分泌。

(2) 亦分泌 Proglucagon

2. β cell : 分泌 insulin抑制肝糖分解 (glycogenolysis) , c-peptide , proinsulin

3. δ cell: 分泌 Somatostatin

4. F (pp cell) : 分泌 pancreatic polypeptide

Table 41-1.

TABLE 41–1 Pancreatic islet cells and their secretory products.

Cell Types	Approximate Percent of Islet Mass	Secretory Products
Alpha (A) cell	20	Glucagon, proglucagon
Beta (B) cell	75	Insulin, C-peptide, proinsulin, amylin
Delta (D) cell	3–5	Somatostatin
G cell	1	Gastrin
F cell (PP cell)[1]	1	Pancreatic polypeptide (PP)

[1]Within pancreatic polypeptide-rich lobules of adult islets, located only in the posterior portion of the head of the human pancreas, glucagon cells are scarce (< 0.5%) and F cells make up as much as 80% of the cells.

Diabetes Mellitus

1. 1950	1.2 million USA
1975	5 million
1977	全世界 2 億人
1983	十大死因第八位
1985	十大死因第七位
2010	十大死因第四位

Diabetes Mellitus

2. DM is a disorder of carbohydrate 、protein & lipid metabolism.

TypeI Juvenile 幼年 → 用 insulin IDDM

TypeII Maturity 成年 → 用口服 NIDDM

Diabetes Mellitus

- Epinephrine 會引起hepatic glycogenolysis
  ∴產生transient hyperglycemia
- 使用過量 Steroid → DM ，叫做 Steroid diabetes
- 甲狀腺中毒 (Thyrotoxicosis) 會增加血中 glucose level ↑
- Stress, 增加 insulin 需要↑

註：肝醣glycogen是午餐未進食前之血糖來源

Diabetes Mellitus

(1) DM由於Carbohydrate metabolism ↓

Protein lipid metabolism↑

(a) 如 glucose 從 body store 中流出

因其 metabolism ↓ ，不能有效利用，積聚於血中，即成血糖↑

(b) 血糖↑

通過絲球體 glomeruli ， 濾出大量之葡萄糖

因超過近端腎小管之再吸收能力，即無法再吸收 glucose

∴glucose 出現在尿(glucosuria)

(2)

組織內之glucose —**Aldose reductase**→ **sorbitol**

sorbitol —**NAD-sorbitol or 2- Dehydrogenase**→ **Fructose**

(減低代謝)

∵其 metbolism ↓

∴ Sorbitol 留在cell 內，引起白內障 (Cataract) → retinopathy 視網膜病。

又 Sorbitol 聚集於末梢神經→神經麻木。

(3) Protein metabolism ↑

Nitrogen 排泄 ↑

lipid ，FA 之代謝↑

其代謝物叫做 ketone body。ketone body不是ketone，

ketone是carbonyl C=O。

(ketone body包括如 acetoacetic acid ，β –hydroxybutyric acid, acetone…..) →會引起ketoacidosis

∴ ketoacidosis → coma →death

總之DM ，由於大量 glucose 帶著水、Nitrogenous substance 、ketone body →由 glomerular 排出。

∴電解質排出，失水、餓、渴。

註： Type I有出現 ketone body

Type II很少產生ketone body 過多現象

(因Type II p’t血中有相當之insulin，

少量insulin即可抑制ketone body的產生)

	低血糖昏迷	糖尿病性昏迷
皮膚	灰白、濕	潮紅、乾
舌	濕	乾
呼吸	無ACETONE味	有丙酮味
脈搏	實、快	弱、快
尿	無糖、KETONE	有糖、KETONE BODY
血壓	正常、上升	降低
血糖	<700 mg/l	>2000 mg/l
自主神經	心跳↑、出汗、顫抖	
副交感神經	噁心、飢餓	

Types of Diabetes Mellitus

- DM是血中insulin↓或insulin之target cell對insulin 產生resistant
- 過去分為幼年發作型Juvenile onset及成人發作型Maturity onset,以年齡為區分，但實際上這兩種皆可以在各種年齡發作
- Diabetes希臘字：Syphon 虹吸管，多尿
- Mellitus希臘字：Honey

1. Insulin-dependent DM (IDDM) – Type Ⅰ DM

- Pancreatic β-cell退化，insulin不足
- 約佔所有糖尿病15~20 %
- 此型與遺傳有關，但環境因素也有關，因同卵雙胞胎IDDM發生只有50 %
- 有些病毒感染會增加IDDM機率 (因形成自體免疫破壞β-cell)
- Type Ⅰ DM分為由免疫或自發性引起者

Type 1 DM

- 有三種症狀：
  - 多尿polyuria：因尿中glucose濃度及ketone body增加，而產生osmotic diuresis
  - 多渴thirst
  - 多吃hunger：體重減輕是未經治療糖尿病之表徵，若發生在小孩則造成生長停滯

1. TypeIInsulin-dependent DM (IDDM)

- 因Insulin 低，若不補充 Insulin 則會發生 metabolic acidosis (diabetic Ketoacidosis) → 昏迷，死亡。
- Ketone body 在liver 由acetyl CoA 合成而來釋放入血中→ 心、骨髓、肌肉等當作能量來源。在延遲飲食下，ketone body 濃度很低。

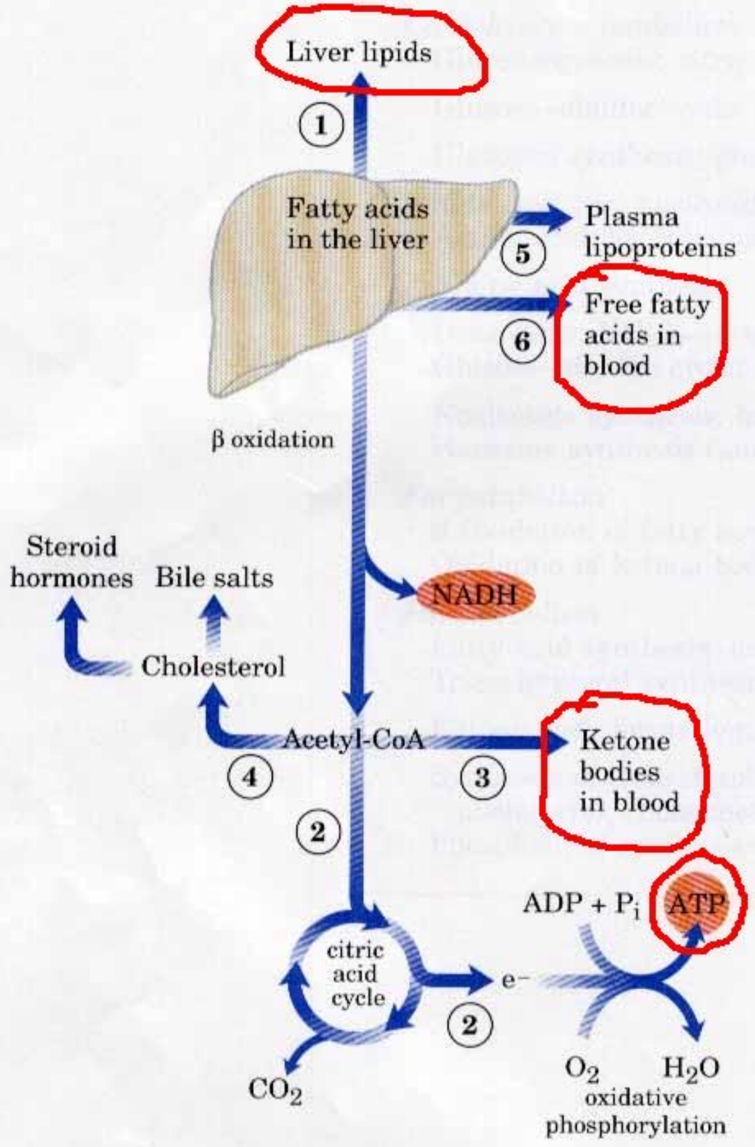
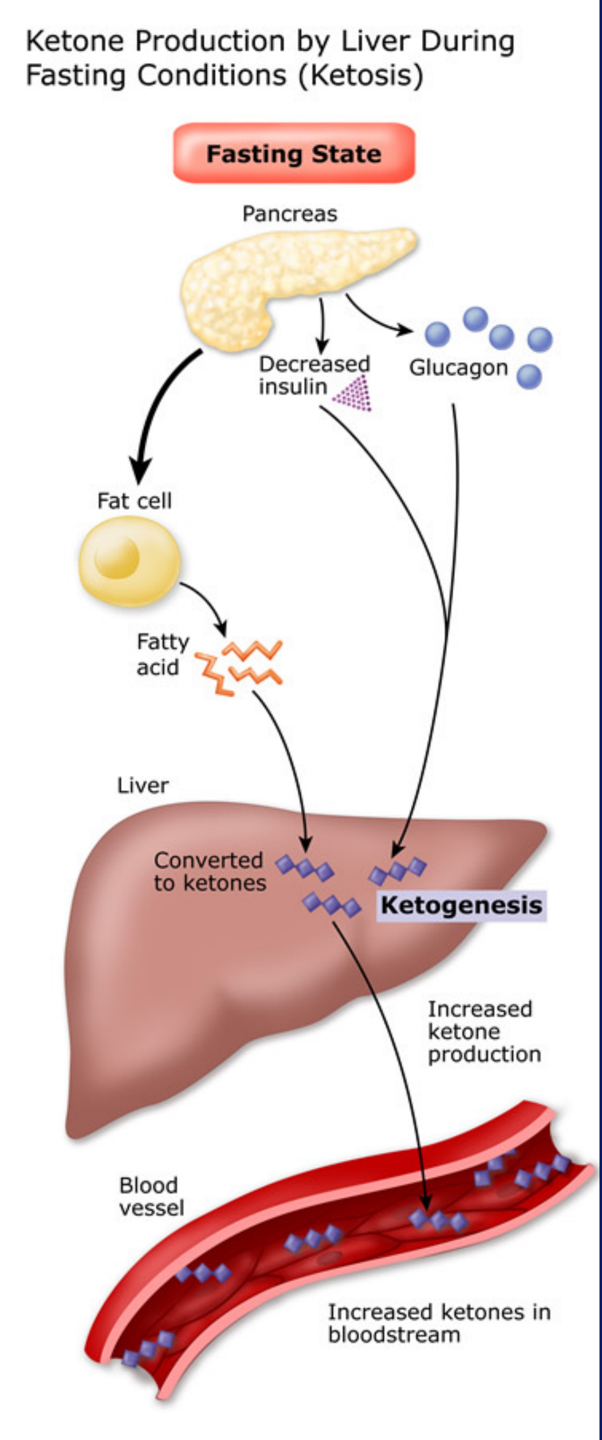


Figure 22–3 Metabolism of fatty acids in the liver.

Principles of Biochemistry, 2nd ed. Worth Publishers.



- 另Insulin 抑制 lipolysis (如減少 fatty acid supply)。

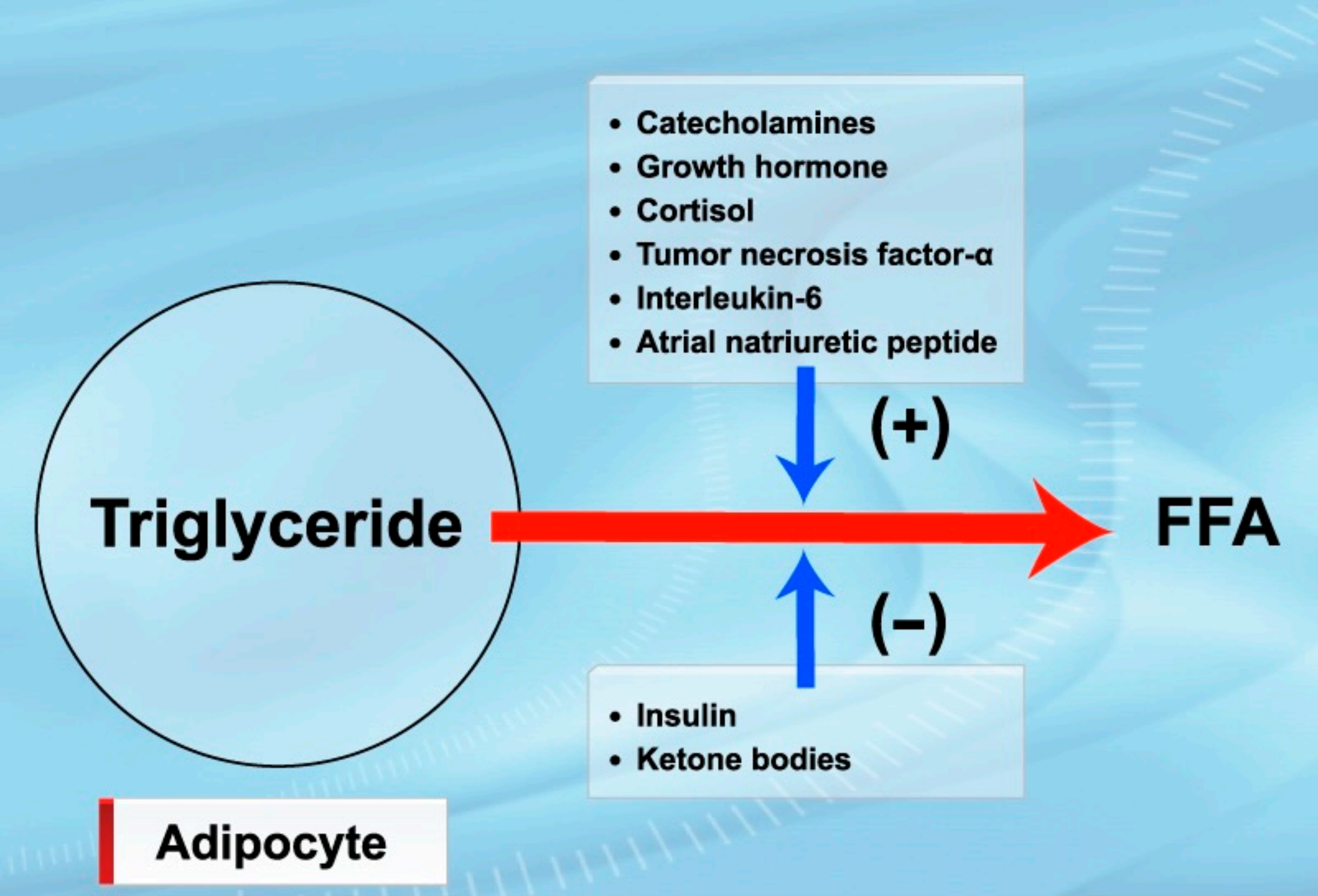
  ∴如Insulin↓會發生 ketoacidosis.

註：

- 以Ketone 指稱ketosis 是不太適合的，因 ketone 是指 carbonyl (C=O) ，而糖尿病或飢餓所產生之 ketone body是 β-hydroxybutyrate 。
- 糖尿病人所製造之ketone body 除了acetone 、 acetoacetate外，其餘都是有機酸(Ketone body 過多而導致變酸)
- 另acetone 是volatile ，可經由肺排出。

  ∴ 嚴重ketone body 過多病人有acetone breath (丙酮味)
- ketone body不包括acetobutyrate

  ketone body包括β-hydroxybutyrate、acetone 、 acetoacetate


• Catecholamines
• Growth hormone
• Cortisol
• Tumor necrosis factor-α
• Interleukin-6
• Atrial natriuretic peptide
(+)
Triglyceride
FFA
(–)
• Insulin
• Ketone bodies
Adipocyte

2. Non-Insulin-dependent DM (NIDDM) Type II

- 通常發生在35歲以上，肥胖者
- 與Type I 比較：Type II 病人血中有相當之Insulin
- 少量 Insulin 即可抑制 ketone body 的產生。

  ∴很少產生ketone body 過多的現象。

2. Type 2

- Type II (NIDDM) 有些人Insulin 雖然很高，但仍有高血糖，因對 Insulin 之 target cell 產生 insensitive。
- 這些有Insulin 抵抗性的細胞，需要有更高之Insulin濃度才能使其產生反應。
- 有些病人因細胞上 Insulin receptor 數量減少

∴糖尿病Type II的致病原因是：

血液中的Insulin無法藉由細胞上的Insulin receptor發生有效的降血糖作用。

- 因 Type 2 病患有內生性胰島素，可以避免酮體過多，也很少發生昏迷，但會發生高滲透性昏迷 (hyperosmolar coma)，此現象常發生老人，生病後或刺激後，導致胰島素需求增加所起，胰島素相對地缺乏，造成尿糖，若病人有其他疾病如嘔吐，就更加嚴重失水。

　失水嚴重→尿量會漸減少，→糖就無法由尿排出→血糖及血漿滲透度上升→意識喪失。

3. Type 3 Diabetes Mellitus :

因胰臟切除、胰臟炎、nonpancreatic disease 、 藥物治療等使血糖↑。

4. Type 4 DM :

- 妊娠糖尿病 Gestational diabetes (GDM), 當第1次懷孕、血糖不正常上升。
- 於懷孕末三個月(last trimester) ，胎盤及胎盤 hormones 會產生insulin resistance.
- ∴第一次產前檢查(prenatal visit) 要做 diabetes 檢查。

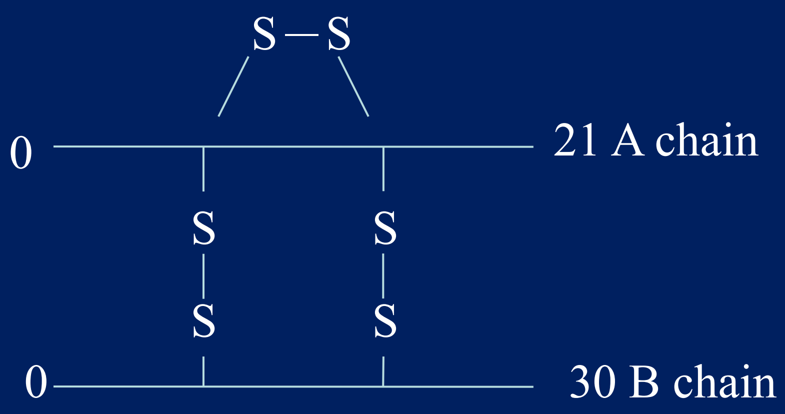
II. INSULIN

◆Chemistry

有51 amino acid

分由二個 polypeptide chain 並由 disulfide 連接

Mol. W’t =5,808



II. INSULIN

- 不同物種(species) 之胰島素，其胺基酸排列相當類似，牛的胰島素與人有三個氨基酸不同，豬的胰島素與人有一個氨基酸不同

  ∴(豬的胰島素在人體有較低之抗原性)
- Insulin 刺激 glucose 進入muscle and fat cell (Insulin 並不進入細胞內，而與細胞表面 receptor 結合，促使反應進行

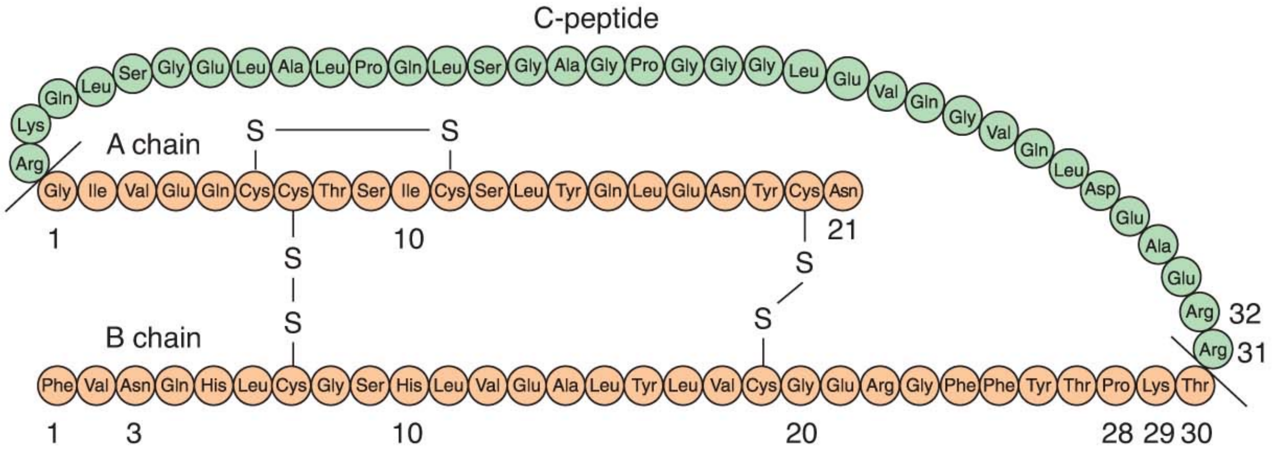


FIGURE 41–1 Structure of human proinsulin and insulin. Insulin is shown as the shaded (green color) peptide chains, A and B. Differences in the A and B chains and amino acid modifications for the rapid-acting insulin analogs (aspart, lispro, and glulisine) and long-acting insulin analogs (glargine and detemir) are discussed in the text.

◆ Insulin Secretion

1. release from : pancreatic 胰臟的β cell
2. Stimulants : glucose 、sugars (eg. Mannose)
   certain amino acid (eg. Leucine , arginine)
   vagal activity 迷走神經
3. Hyperglycemia 高血糖

→↑細胞內ATP levels

→close ATP-dependent potassium channels K^{+}

→↓outward potassium current through channel

→β cell depolarization

→open voltage-gated calcium channels Ca^{++}

→細胞內由鈣離子誘發分泌之 hormone ↑

Figure 41–2.

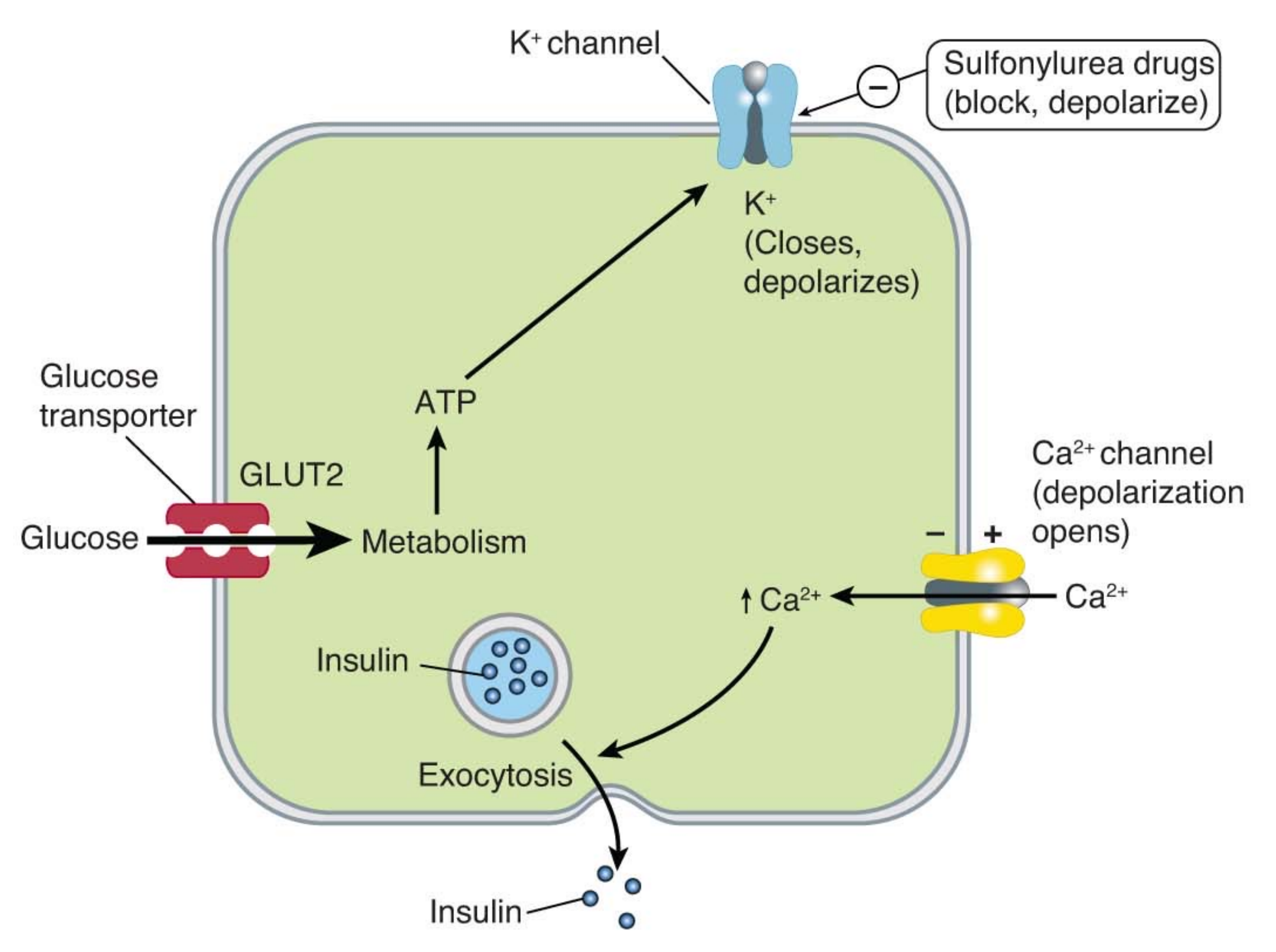


FIGURE 41–2 One model of control of insulin release from the pancreatic beta cell by glucose and by sulfonylurea drugs. In the resting cell with normal (low) ATP levels, potassium diffuses down its concentration gradient through ATP-gated potassium channels, maintaining the intracellular potential at a fully polarized, negative level. Insulin release is minimal. If glucose concentration rises, ATP production increases, potassium channels close, and depolarization of the cell results. As in muscle and nerve, voltage-gated calcium channels open in response to depolarization, allowing more calcium to enter the cell. Increased intracellular calcium results in increased insulin secretion. Insulin secretagogues close the ATP-dependent potassium channel, thereby depolarizing the membrane and causing increased insulin release by the same mechanism. (Modified and reproduced, with permission, from *Basic & Clinical Endocrinology*, 4th ed. Greenspan F, Baxter JD [editors]: Originally published by Appleton & Lange. Copyright © 1994 by The McGraw-Hill Companies, Inc.)

◆Insuline Degradation

- A chain 及 B chain 由 disulfide 連接
- 受 glutathione insulin transhydrogenase (**insulinase**) 所分解
  →60%由肝，40% 由腎代謝
- $t_{1/2}$=3-5分

◆Measurement of Circulating Insuline

  * radioimmunoassay
  * In normal human
    basal insulin values =5-15 μU/mL(30-90 pmol/L)
    meal peak rise 60-90 μU/mL (360-540 pmol/L) (用餐後之高峰)

◆ The Insuline Receptor

- Insuline 第一步必須與 insulin receptor 結合，才能有信號傳遞
- 胰島素接受體是一個tetrameric protein complex
- 含有二個α 分子，分子量130,000 dalton 及二個 β 分子，分子量9000 dalton
- **最近發現insulin receptor 本身是一個protein tyrosine kinase**
- Insulin 與 receptor 上的α- subunit 結合，再活化β –subunit 上之kinase

Figure 41–3.

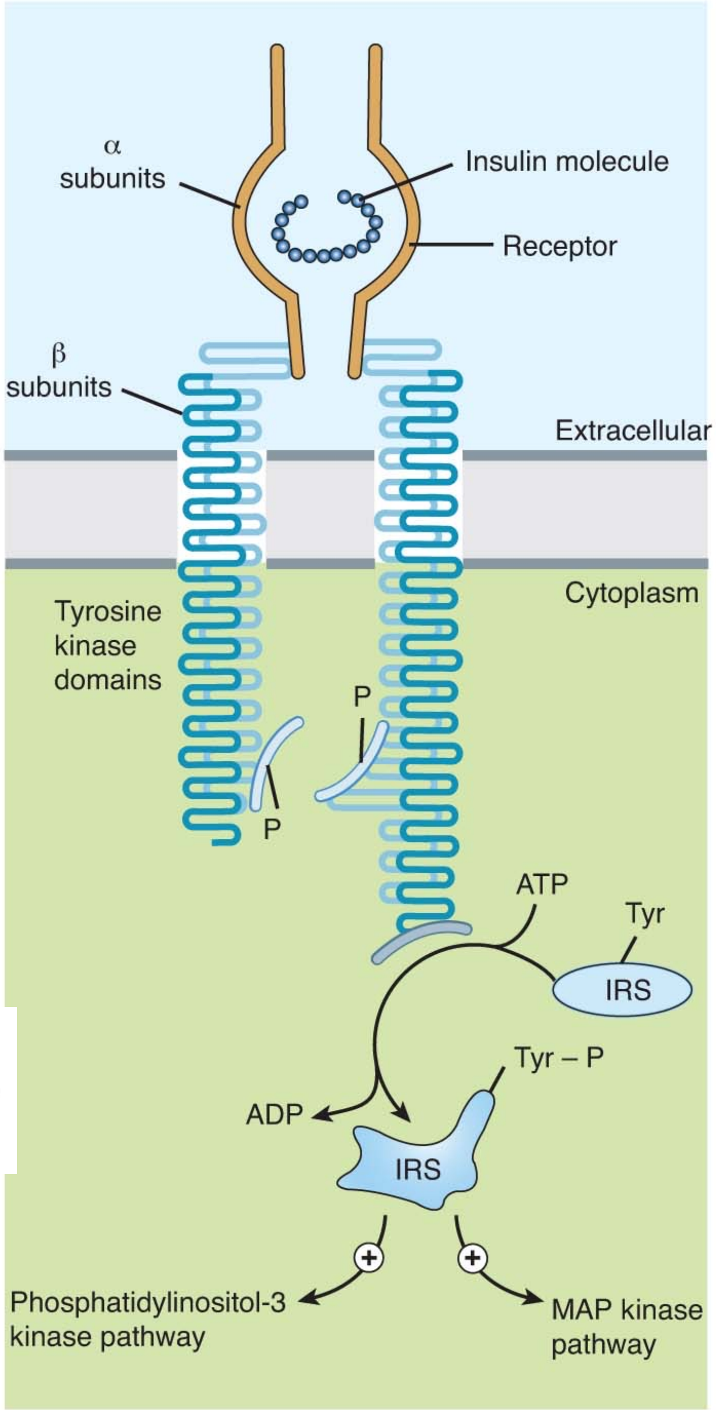


FIGURE 41–3 Schematic diagram of the insulin receptor heterodimer in the activated state. IRS, insulin receptor substrate; MAP, mitogen-activated protein; P, phosphate; tyr, tyrosine.

- **Glucose transporters (葡萄糖轉運者)**

  →幫助glucose uptake 進入細胞膜內

  →Glucose transporter 4(GLUT 4)主要是位於骨骼肌細胞,負責運輸葡萄糖的功能。

  →糖尿病患者，GLUT 4會降低

  →有 GLUT 1,2,3,4,5

Table 41-2.

TABLE 41–2 Glucose transporters.

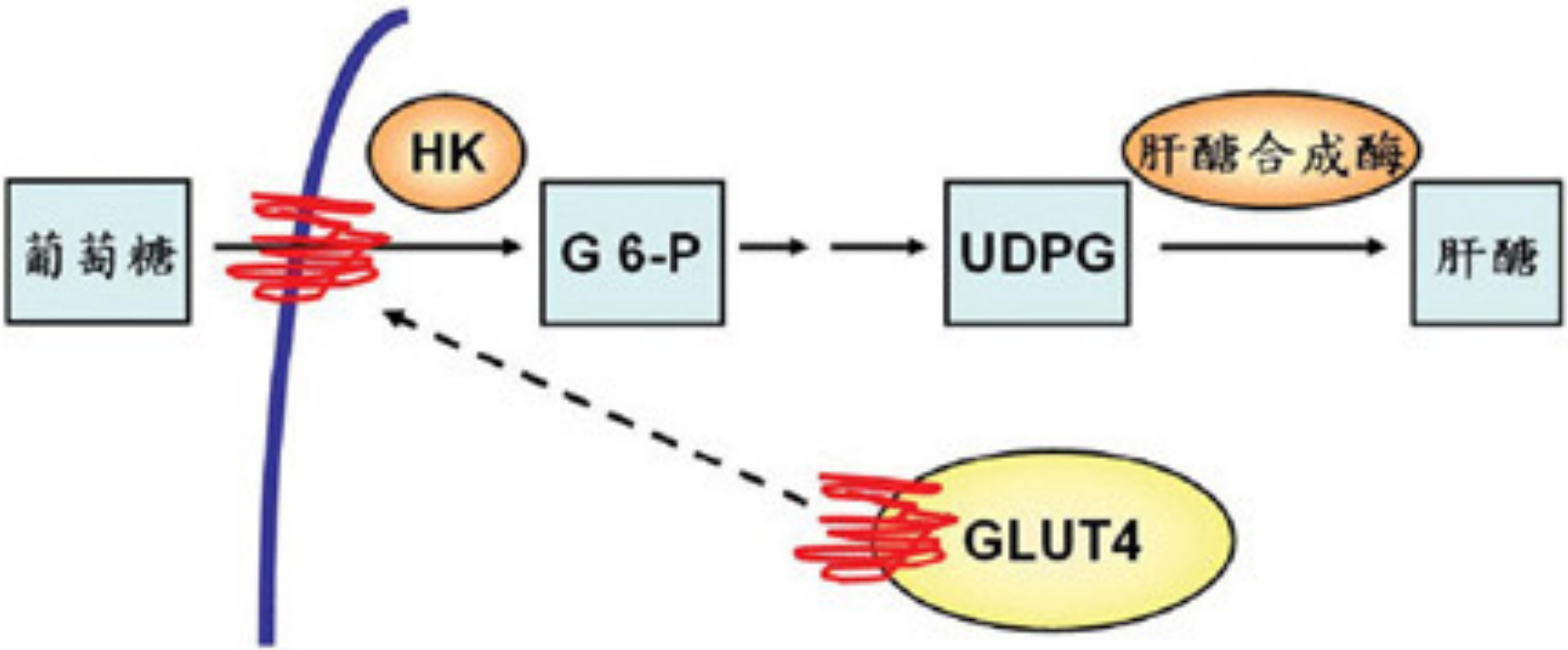
Transporter	Tissues	Glucose K_m (mmol/L)	Function
GLUT 1	All tissues, especially red cells, brain	1–2	Basal uptake of glucose; transport across the blood-brain barrier
GLUT 2	Beta cells of pancreas; liver, kidney; gut	15–20	Regulation of insulin release, other aspects of glucose homeostasis
GLUT 3	Brain, kidney, placenta, other tissues	< 1	Uptake into neurons, other tissues
GLUT 4	Muscle, adipose	≈ 5	Insulin-mediated uptake of glucose
GLUT 5	Gut, kidney	1–2	Absorption of fructose

GLUT 4

- 葡萄糖轉運子 4 (glucose transporter 4 , GLUT 4)
- 主要位於骨骼肌細胞負責運輸葡萄糖
- 是骨骼肌數種葡萄糖運輸蛋白異構體 (isoform) 中，表現量最多的蛋白。

GLUT 4

- GLUT4 蛋白存於細胞內
- 當胰島素濃度增加或肌肉收縮時，才會由細胞內移至細胞膜表面，發揮運輸葡萄糖的功能
- 運輸到細胞內的葡萄糖可提供能量代謝或肝醣合成，所以GLUT4為肌肉中肝醣再合成作用的重要因子。



圖一、肝醣合成路徑

GLUT 4

圖一:肝醣合成酶是骨骼肌肝醣合成的最後一個步驟，也是其限制步驟

- 肌肉中的肝醣合成首先要將葡萄糖轉運到細胞內，這個步驟是由葡萄糖轉運體 (Glucose transporter) 所控制，稱之為 GLUT4。
- 葡萄糖進入肌肉細胞後，馬上被 Hexokinase (HK) 磷酸化形成 Glucose 6-phosphate (G 6-P)，
- 最後肝醣合成酶利用 UDT-glucose (UDPG)來合成肌肉肝醣。
- GLUT4 一般是位於細胞膜內，經胰島素刺激後 GLUT4會轉移(translocation) 到細胞膜表面來幫助葡萄糖進入細胞內(這個步驟也被認為是肝醣合成的一個限制步驟) (Shulman,2000)。

- Lawrence, J.C.,& Roach,P.J.(1997) . NEW insights into the role and mechanism of glycogen synthase activation by insulin. Diabetes ,46 (4) , 541-547.
- Shulman,G.I.(2000) . cellular mechanisms of insulin resistance .J.Clin .Inves,106(2) , 171-176.

◆ Effects of Insulin on Its Targets

- Insulin 促進 fat 及glucose(energy來源) 儲存在target cell.
- 影響不同組織之細胞成長及代謝

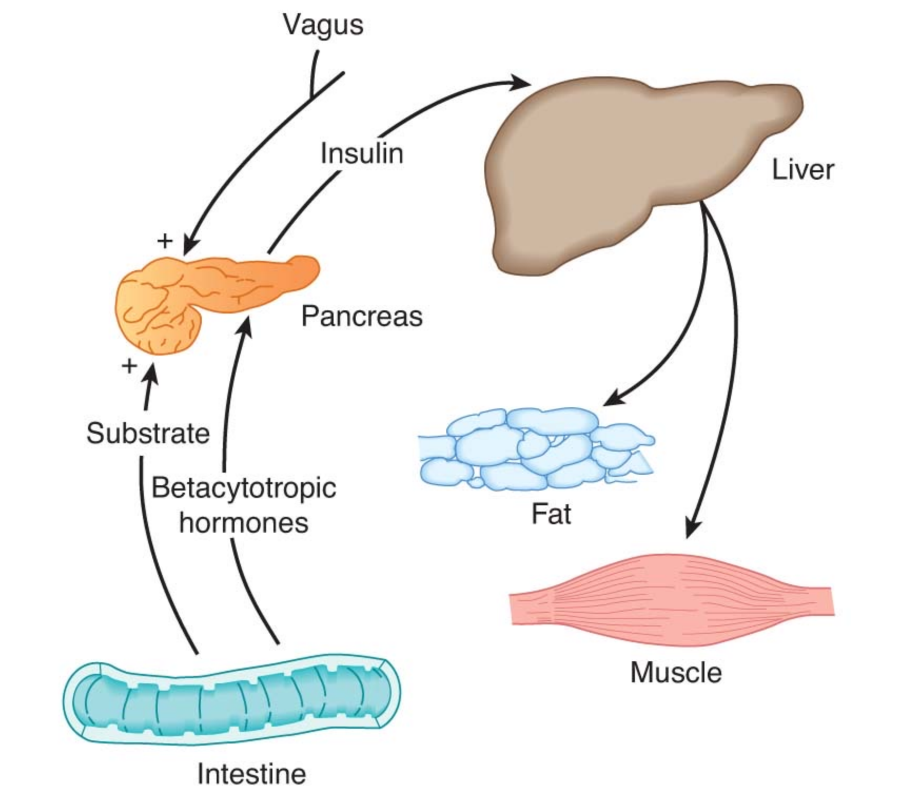


FIGURE 41–4 Insulin promotes synthesis (from circulating nutrients) and storage of glycogen, triglycerides, and protein in its major target tissues: liver, fat, and muscle. The release of insulin from the pancreas is stimulated by increased blood glucose, incretins, vagal nerve stimulation, and other factors (see text).

A. Action of Insulin on Liver

(I) Insulin 抑制 glycogenolysis (肝糖分解)

∴促進 glucose 以 glycogen 貯存於肝臟

(II) Insulin 減少 Gluconeogenesis (葡萄糖新生)

由noncarbohydrate substance

↓ conversion into

glucose ⟶ 叫做葡萄糖新生

脂肪和蛋白質轉變成葡萄糖，稱為糖質新生

∵Insulin 減少循環中

gluconeogenic substrate (glycerol)

∴glycerol ↓ ⟶ glucose↓

B. On Muscle

- Insulin 增加蛋白質合成
- 另由於 muscle activity 消耗 glycogen stores

  ∴促進 glycogen synthesis

  同時增加 glucose 進入 muscle cell↑

C. On Adipose Tissue :

- **會發生Lipodystrophy 在注射部位脂肪萎縮**
- Insulin 為 **potent antilipolytic agent**

  即減少脂肪組織之脂解作用，

  ∴減少循環 FFA，促進 TG 貯存於脂肪細胞。

TABLE 41–3 Endocrine effects of insulin.

Effect on liver:
Reversal of catabolic features of insulin deficiency
Inhibits glycogenolysis
Inhibits conversion of fatty acids and amino acids to keto acids
Inhibits conversion of amino acids to glucose
Anabolic action
Promotes glucose storage as glycogen (induces glucokinase and glycogen synthase, inhibits phosphorylase)
Increases triglyceride synthesis and very-low-density lipoprotein formation

Table 41-3.

Effect on muscle:
Increased protein synthesis
Increases amino acid transport
Increases ribosomal protein synthesis
Increased glycogen synthesis
Increases glucose transport
Induces glycogen synthase and inhibits phosphorylase

Table 41-3.

Effect on adipose tissue:
Increased triglyceride storage
Lipoprotein lipase is induced and activated by insulin to hydrolyze triglycerides from lipoproteins
Glucose transport into cell provides glycerol phosphate to permit esterification of fatty acids supplied by lipoprotein transport
Intracellular lipase is inhibited by insulin

◆ Characteristice of Available Insulin Preparations

* Insulin製劑要注射給藥，

因口服時被胃腸道protase破壞，

除急救外大部分S.C

A. Principal Types and Duration of Action of Insulin Preparations

1. Short-acting insulins

＊Regular Novolin R

→ short-acting solube crystalline zinc insulin

→onset :15 min s.c. ; duration :5-7hrs

→唯一可 i.v. or infusion pumps 之 insulin

→ DM病人嚴重性ketoacidosis唯一可使用i.v.或infusion之crystalline zinc insulin (因口服降血糖劑是不宜，此p’t是insulin-dependent diabetes，∴要快速i.v. Insulin製劑)

※ Regular Humulin R

2. premixed insulins (Lente and ultralente insulin)

(1) Novolin 70 NPH/30 regular

(Lente insulin = 30% semilente +70% ultralente insulin)

* semilent : insulin with zinc ions 溶於 acetate buffer。onset 快

* ultralente insulin : poorly solube crystal of zinc insuline
delayed onset and prolonged duration

(2) 主要與一些長效型胰島素混合使用
以得到一個快速升高之 insulin 血中濃度效果。吸收快作用強

(3) Ultralente insulin:

→slow onset & prolonged duration

→once or twice / day

(4) Humulin 70 NPH/30 regular and 50/50

3. Intermediate-acting Insulins

※NPH (neutral protamine Hagedorn , or isophane) insulin

→N : 代表中性 neutral

P : 代表含有 protamine

H : 代表丹麥科學家 Hagedorn 所發展

→混合時若魚精蛋白之含量過高會與剛加入之胰島素形成顆粒沉澱下來

→NPH : 只含低濃度未結合態魚精蛋白之製劑

0.3-0.4 mg protamine +4 mg insulin (100 IU)

→Nature protamine hagedorn

onset : 3-4 hrs; duration :36 hrs

※ NPH Humulin N * NPH Novolin N

4. Long-acting insulins

Insulin detemir

Insulin glargine →

(1)在insulin結構中B鏈C端加上兩個 Arginine,在A鏈第21個位置將Asparagine 置換成Glycine
(2)s.c.一日一次，睡前給予(不可i.v.)
(3)減低夜間低血糖的發生
(4)注射部位疼痛, 貴
(5)筆型注射器

5. Rapid-acting insulins

Insulin Lispro

Insulin Aspart

Insulin Glulisine

抛棄式筆型注射器

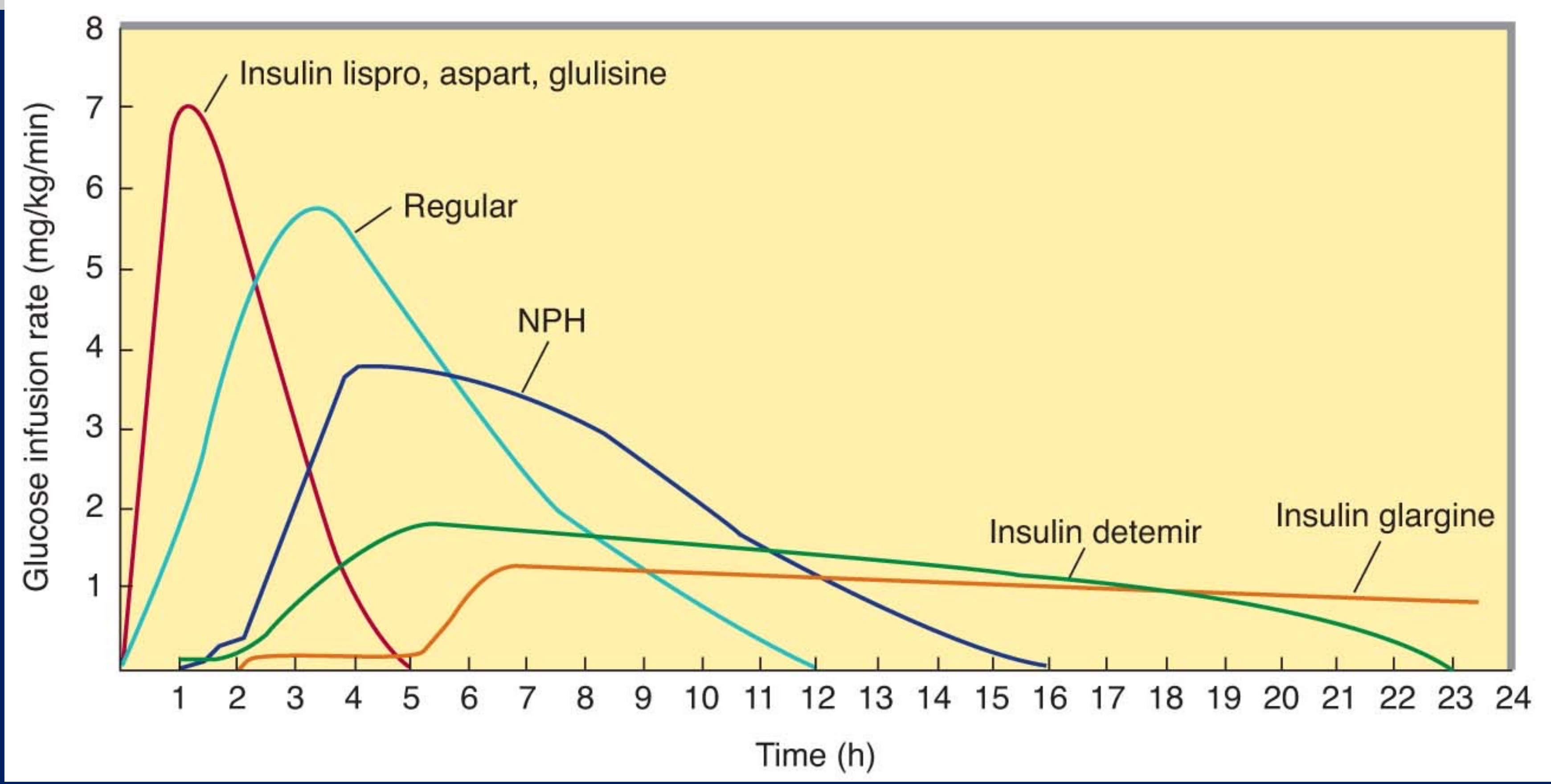


FIGURE 41–5 Extent and duration of action of various types of insulin as indicated by the glucose infusion rates (mg/kg/min) required to maintain a constant glucose concentration. The durations of action shown are typical of an average dose of 0.2–0.3 U/kg. The durations of regular and NPH insulin increase considerably when dosage is increased.

- Insulin製劑，依onset由快到慢的排列：

  Insulin Lispro > Insulin Regular> Insulin Glargine

TABLE 41–4 Some insulin preparations available in the USA.[1]

Preparation	Species Source	Concentration
Rapid-acting insulins		
Insulin Lispro, Humalog (Lilly)	Human analog	U100
Insulin Aspart, Novolog (Novo Nordisk)	Human analog	U100
Insulin Glulisine, Apidra (Aventis)	Human analog	U100

TABLE 41–4 Some insulin preparations available in the USA.[1]

Preparation	Species Source	Concentration
Short-acting insulins		
Regular Novolin R (Novo Nordisk)	Human	U100
Regular Humulin R (Lilly)	Human	U100, U500
Intermediate-acting insulins		
NPH Humulin N (Lilly)	Human	U100
NPH Novolin N (Novo Nordisk)	Human	U100

TABLE 41–4 Some insulin preparations available in the USA.[1]

Preparation	Species Source	Concentration
Premixed insulins		
Novolin 70 NPH/30 regular (Novo Nordisk)	Human	U100
Humulin 70 NPH/30 regular and 50/50 (Lilly)	Human	U100
50/50 NPL, Lispro (Lilly)	Human analog	U100
75/25 NPL, Lispro (Lilly)	Human analog	U100
70/30 NPA, Aspart (Novo Nordisk)	Human analog	U100

TABLE 41–4 **Some insulin preparations available in the USA.[1]**

Preparation	Species Source	Concentration
Long-acting insulins		
Insulin detemir, Levemir (Novo Nordisk)	Human analog	U100
Insulin glargine, Lantus (Aventis/Hoechst Marion Roussel)	Human analog	U100

[1]These agents (except insulin lispro, insulin aspart, insulin detemir, insulin glulisine, and U500 regular Humulin) are available without a prescription. All insulins should be refrigerated and brought to room temperature just before injection.

NPL, neutral protamine lispro; NPA, neutral protamine aspart.

B. Insulin Production

1. Beef /pork insulin

USA standard mixtures : 70% beef+30% pork insulin

Novolin : 人工合成

利用豬之 insulin 改變

2. Human insulin

→利用 E coli or yeast 進行 DNA 基因重組而製造

→ 70% NPH +30% regular human insulin

可用於年紀較大或其他insulin 製劑應用困難之患者

→由人體 proinsulin 基因合成

→Humulin (Lilly)

C. Concentration

USA 100 IU /ml (U 100)

◆ Complications of Insulin Therapy 併發症

1. Hypoglycemia: Insulin therapy

CNS : mental confusion , bizarre behavior, coma .

Autonomic hyperactivity : tachycardia, palpitation ,sweating ,tremor.

parasympathetic ： nausea , hunger.

 # 趕快給 glucose

20-50 ml 50% glucose I.V. 點滴 2-3 分內打完

2.Immunopathology of Insulin Therapy

- **Insulin Allergy**

發生 urticaria , 由於anti-insulin IgE antibody

使 mast cell 釋放出 histamine

b. Immume Insulin Resistance

insulin治療病人血中有：

IgG –anti-insulin antibody 中和insulin 作用

3.Lipodystrophy at injection sites (脂肪萎縮)

insulin lipoma 發生於注射部位

III. ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS (Oral Antidiabetic Agents)

一、胰島素促泌素 Insulin Secretagogues

1. Sulfonylureas (第一代藥)

1955 年使用於 NIDDM

【機轉】:

直接刺激蘭氏小島 Pancreatic β cell 分泌 insulin ，

增加血中 insulin level ↑

減低血中 glucagon level ↓

長期服用，能減少glucose 從 liver outflow 出來。

增強 insulin 與 receptor binding

對於嚴重及幼年型無效。

III. Oral Antidiabetic Agents

一、胰島素促泌素

Insulin Secretagogues

1. Sulfonylureas

※ Mechanism of Action

直接刺激蘭氏小島 pancreatic β cell 分泌 insulin.

其機轉是:

→減少血中glucagon level ↓

→關閉 potassium channel (extrapancreatic tissue)

III.Oral Antidiabetic Agents

一、胰島素促泌素

A. Insulin release from pancreatic Beta Cells:

→Sulfonylurea 結合beta-cell 之 ATP-sensitive potassiam channel, 經由細胞去極化,關閉鉀離子流出。

→打開 calcium channel, 鈣流入

→insulin release

III.Oral Antidiabetic Agents

一、胰島素促泌素

B. Reduction of serum glucagon concentration

→長期給予 type 2 糖尿病人

sulfonylurea 可減少血中glucagon level↓

※ Efficacy and safety of the sulfonylureas

- 1984年 FDA 命令所有sulfonylureas 應加警語: **可能增加因用於心血管疾病而死亡之危險性**(Amaryl, Glucotrol)

※ 第一代: Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolazamide .

第二代: Glyburide, Glipizide, Glucotrol, Glimepiride (Amaryl)

Amaryl健保排行6, 年申報14億元

TABLE 41–5 Regulation of insulin release in humans.

Stimulants of insulin release
Glucose, mannose
Leucine
Vagal stimulation
Sulfonylureas

TABLE 41–5 Regulation of insulin release in humans.

Amplifiers of glucose-induced insulin release
Hormones:
Glucagon-like peptide 1(7–37)
Gastrin inhibitory peptide
Cholecystokinin
Secretin, gastrin, glucagon
Neural amplifiers:
β-Adrenoceptor stimulation
Amino acids:
Arginine

TABLE 41–5 Regulation of insulin release in humans.

Inhibitors of insulin release
Neural: α-Sympathomimetic effect of catecholamines
Humoral: Somatostatin, leptin
Drugs: Diazoxide, phenytoin, vinblastine, colchicine

Modified and reproduced, with permission, from Greenspan FS, Strewler GJ (editors): *Basic & Clinical Endocrinology*, 5th ed. Originally published by Appleton & Lange.
Copyright © 1997 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

(1) First – Generation sulfonylureas

- **Tolbutamide (Orinase):**吸收佳, 快速在肝中代謝、半衰期4-5hr、500mg 分次給予(飯前, 睡前)
- **chlorpropamide (Diabinese):**半衰期32hr , 一天一次(每天250mg)、經由肝代謝、本品與依賴hepatic oxidative catabolism 之藥物有相互作用。∴對肝腎機能不全之病人是禁忌(contraindication)
- **Tolazamide (Tolinase) :** 半衰期 7hr.、吸收慢。

(2) Second-Generation Sulfonylureas

- 副作用及drug interaction 較少
- 但對心血管疾病及老年病人應注意會很危險地發生 hypoglycemia
- **Glyburide (Diabeta):** 每天開始用量2.5mg/d或更少。平均維持量5-10mg/day ,早上給予
- **Glipizide (Glucotrol):**半衰期短2-4hr、 常用量5mg/day

(2) Second-Generation Sulfonylureas

- **Glimepiride (Amaryl):**每天一次。對於不能以飲食或運動控制血糖濃度之病人, 本品與insulin 合併使用以降血糖。

  ※Amaryl治療期間可能產生中度至重度血小板減少症、白血球減少症、紅血球減少症、顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血及全部血球減少症。

註：Glyburide (Diabeta)會發生hypoglycemia, 但biguanides (metformin), thiazolidinediones (Actos), α-glucosidase inhibitor (Acarbose)較不會下降血糖，能使血糖正常euglycemics。

TABLE 41–6 **Sulfonylureas.**

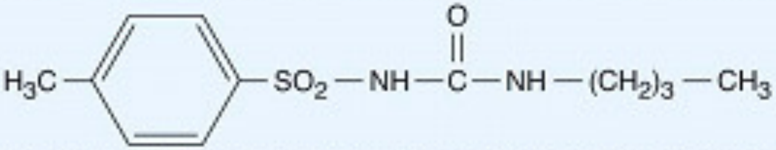
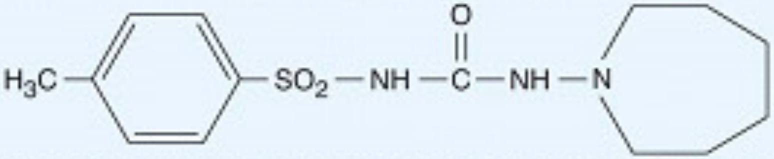
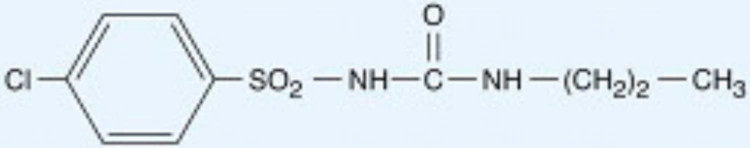
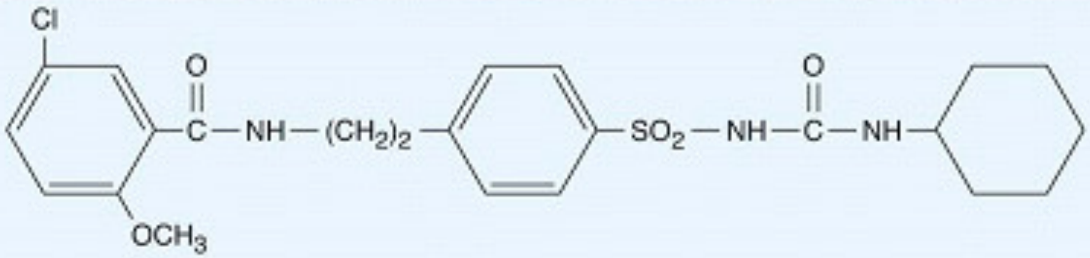
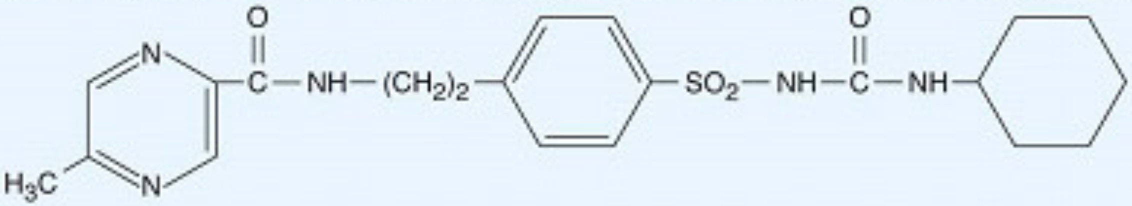
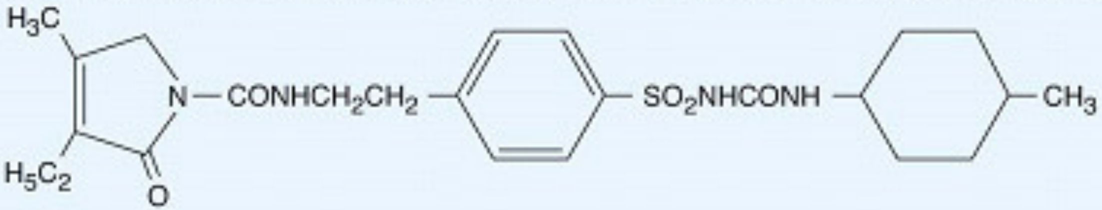
Sulfonylureas	Chemical Structure	Daily Dose	Duration of Action (hours)
Tolbutamide (Orinase)		0.5–2 g in divided doses	6–12
Tolazamide (Tolinase)		0.1–1 g as single dose or in divided doses	10–14
Chlorpropamide (Diabinese)		0.1–0.5 g as single dose	Up to 60

TABLE 41–6 Sulfonylureas.

Sulfonylureas	Chemical Structure	Daily Dose	Duration of Action (hours)
Glyburide (glibenclamide[1]) (Diaβeta, Micronase, Glynase PresTab)		0.00125–0.02 g	10–24
Glipizide (glydiazinamide[1]) (Glucotrol, Glucotrol XL)		0.005–0.03g (0.02 g in Glucotrol XL)	10–24[2]
Glimepiride (Amaryl)		0.001–0.004 g	12–24

[1]Outside USA.

[2]Elimination half-life considerably shorter (see text).

Sulfonylureas 藥品

【Pharmacokinetic】

- 大部分sulfonylureas在消化道很快被完全吸收並且在血漿中與血漿蛋白結合。在肝臟被代謝，由腎排泄
- Tolbutamide 的半衰期最短，而且很快被代謝，失去活性
- Tolbutamide：吸收最慢，代謝物稍具降血糖作用 ，但排泄很快。
- Chlorpropamide 有最長的半衰期(一天用一次)
- 所有Sulfonylureas 很容易與plasma protein 結合，但第一代藥物的結合會被其他與離子結合之藥物所取代，而第二代藥物不會被取代(因以非離子鍵與白蛋白結合)

Sulfonylureas 藥品

【副作用】：

肌肉無力 、ataxia , confusion ,skin rash , blood dyscrasias 惡血質, jaundice, 低血糖

【相互作用】：

a. 不能與thiazide 配合→加重 DM.

b. 減低酒精耐量.

c. 增加本品作用者:β-blocker , Aspirin

【註】: Sulfonylurea 之 降血糖作用(即增加 insulin 敏感度,及其分泌) 雖被懷疑. 但此作用必須有 insulin 存在 (無論在血液或 β cell) 才有作用.因此sulfonylurea 對Type1 無效。

一、胰島素促泌素 (Insulin Secretagogue)

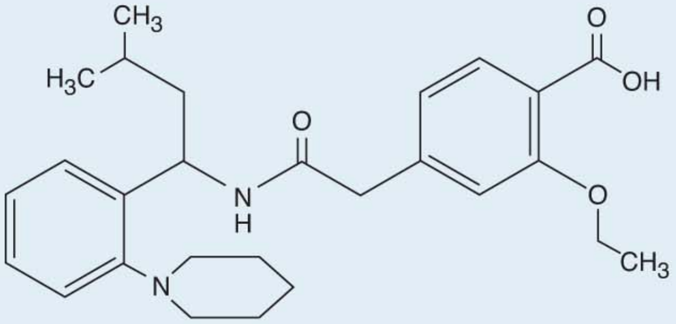
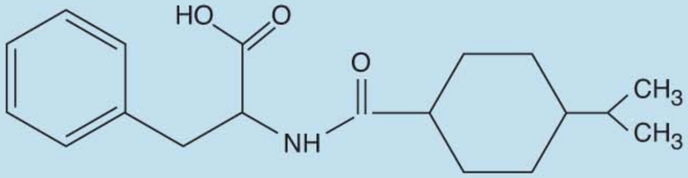
2. Repaglinde (Prandin) : Meglitinide 類

- 新第一類胰島素促泌素, 1998年FDA核准上市
- 作用機轉是調整K離子通道→insulin 分泌
- 本品onset 快, duration of action 5-8 hr
- 可使用於飯後控制短程血糖
- 飯前0.25-4mg
- 若用餐延遲→會發生hypoglycemia
- 肝腎功能不全者應小心使用

3. Nateglinide : D- phenylalanine derivative (Starlix)

- 快速刺激及短暫從beta cell →分泌insulin (經由關閉ATP-sensitive K^+ channel)

TABLE 41–7 Other insulin secretagogues.

Drug	Chemical Structure	Oral Dose	$t_{1/2}$	Duration of Action (hours)
Repaglinide (Prandin)		0.25–4 mg before meals	1 hour	4–5
Nateglinide (Starlix)		60–120 mg before meals	1 hour	4

Modified and reproduced, with permission, from Greenspan F, Baxter JD [editors]: *Basic & Clinical Endocrinology*, 4th ed. Originally published by Appleton & Lange. Copyright © 1994 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

二、Biguanides (Metformin)

【機轉】：

(1) 直接刺激末梢組織 glycolysis ，∴增加glucose 從血中去除

(2) 減少肝中 gluconeogenesis ↓

(3) 減慢 glucose 從 GI吸收↓

(4) 減少血中 glucagon level ↓

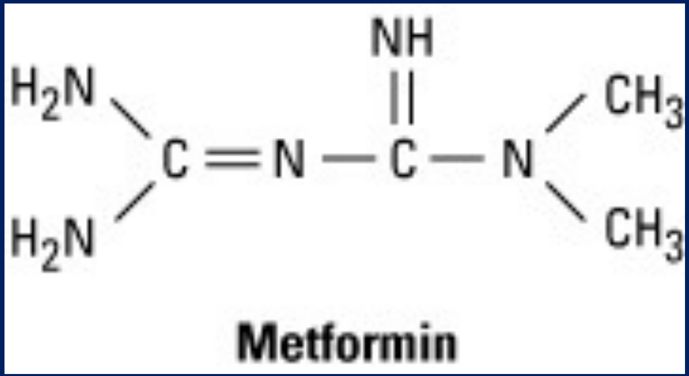
(5) 增加 insulin binding to insulin receptor ↑

※因本品引起組織缺氧，使體內之葡萄糖在缺氧下，糖分解代謝進行

∴Pyruvic acid , citric acid 及 lactic acid 均↑

→ lactic acidosis (死亡率 50%)

註：Type II有喝酒習慣者，應避免使用metformin，會有lactic acidosis。



三、 Thiazolidinediones (Tzds)

◎ 本類藥品能降低 insulin resistance↓

◎ 與peroxisome proliferator-activated receptor –gamma (PPAR-r) 在特定位置 配對

- ➢ 影響 lipid 與 glucose 代謝 , insulin 基因轉錄, 脂肪細胞及其他組織之分化。
- ➢ 本品經由增加肌肉與脂肪組織的 glucose 回收與代謝→減少 insulin resistance

三、 Thiazolidinediones (Tzds)

1. pioglitazone (Actos)健保排行第9位年申報11億

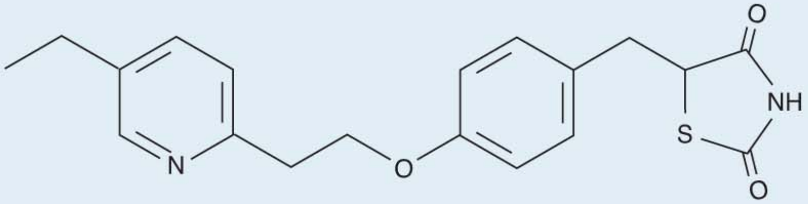
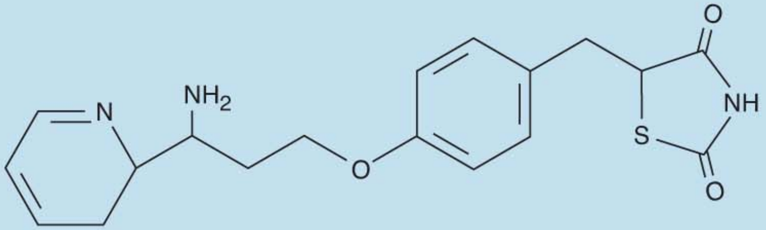
– 服用後 2hr 吸收 ∴食物延遲攝食, 不影響其bioavailability .

2. Rosiglitazone (Avandia)

◎快速吸收 ◎每天 1~2次 (4~8mg)

註：PPAR-γ receptor 受ACTOS活化，增加組織對insulin sensitivity，能regulating transcription of gene invoered in glucose utilization。

TABLE 41–8 Thiazolidinediones.

Thiazolidinedione	Chemical Structure	Oral Dose
Pioglitazone (Actos)		15–45 mg once daily
Rosiglitazone (Avandia)		2–8 mg once daily

四、Alpha-Glucosidase inhibitors

◎ 只有單醣類 (glucose) 可從腸道→ 進入血流。

◎ 複雜的澱粉或雙醣類 (disaccharide) 消化過程必須被 α-amylase 或 α-glucosidase 所裂解

→變成單醣分子，才能被腸道吸收。

◎ Acarbose 與 Miglitol 是小腸 α-glucosidase 競爭抑制劑，

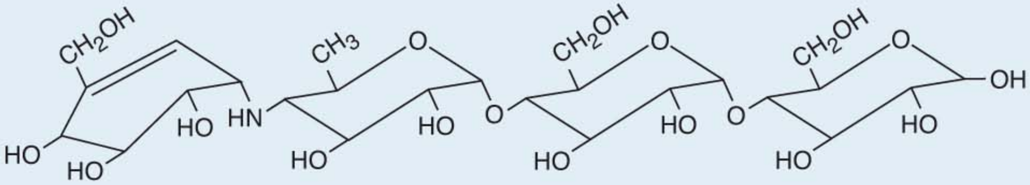
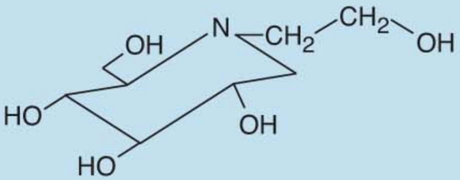
→在飯前給藥可延緩starch 及 disaccharide轉成單醣之消化與吸收。

→∴降低餐後 glucose

- Acarbose (Precose)，Miglitol (Glyset)

註：carbohydrate在胃腸道必須受或 α-glucosidase enzyme $\xrightarrow{\text{convert}}$ to monosaccharides

TABLE 41–9 Alpha-glucosidase inhibitors.

Alpha-Glucosidase Inhibitor	Chemical Structure	Oral Dose
Acarbose (Precose)		25–100 mg before meals
Miglitol (Glyset)		25–100 mg before meals

1) Glipizide (Glucotrol)屬 Second-Generation Sulfonylureas：促進胰島素分泌
2) Metformin屬 Biguanides：抑制肝臟製造過多葡萄糖
3) Acarbose (Precose)屬 Alpha-Glucosidase inhibitors：抑制腸道內負責分解雙醣、寡醣及多醣的酵素 (Alpha-Glucosidase)，進而延遲及減少醣類的分解及吸收

五、Others

- **Pramlintide (symlin)**

  ◎ 本品是 amylin 合成物。

  ◎ 注射，用於調節飯後高血糖。

- **Exenatide (Byetta)**

  ◎ 本品是 glucagon-like polypeptide-1 (GLP-1) 之合成物。

  ◎ 注射用於 type 2。(insulin release↑, glucagon release↓)

- **Sitagliptin (Januvia)**

  ◎ 本品是 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 之抑制劑

  ◎ 本品能增加 glucose-mediated insulin 分泌↑及降低glucagon level ↓

  →而降低飯後 glucose

  ◎ 口服 85% bioavailability，半衰期 12 hr

五、GLUCAGON

◎ 從 Pancreat α cell 所分泌

◎ 為29 amino acid ，M.W.=3485

◎ Glucagon-like polypeptide-1 analogs (GLP-1)

- Exenatide (Byetta s.c. 5 mcg)： Glucagon-like polypeptide 1 analogs
  1) Exenatide 用於改善第二型糖尿病病患血糖控制之輔助療法(adjunctive therapy)
  2) 降低飯後glucose excursion(餐前餐後血糖的差異)
  3) 減緩胃排空
  4) 降低餐後血糖
  5) 促進葡萄糖依賴型胰島素分泌
  6) 抑制不適當升高的昇糖素分泌
  7) 降低食慾

1. 藥理作用：

(1) Metabolic Effects :

→ 增加cyclic AMP。

→ 使貯存之 glycogen 加速代謝，及增加 glyconeogenesis↑

∴ 血糖上升(Glucagon 對骨骼肌 glycogen 不影響 ，因骨骼肌上無glycogen receptor)。

→Glucagon 使正常，β cell 分泌insulin 以及使:

<I> Pheochromocytoma 親鉻細胞瘤→分泌 Catecholamine

<II>Medullary carcinoma cell →分泌 Calcitonin

(2) Cardiac Effects :

加強心臟之inotropic 及 chronotropic effect,

但臨床上不能用於 HF (Heart Failure)

(3) Effect on Smooth Muscle :

∵ 大量 glucagon 使小腸平滑肌 relax

∴ 使用於 X-ray 以觀察腸內臟

2. Clinical Uses :

(1) Severe hypoglycemia

主要用於 insulin dependent patient 發生嚴重性低血糖時，

使用於急救 (∵ glucagon 能使血糖上升)

(2) Endocrine diagnosis

1 mg glucagon I.V.

正常人在10分內， Pancreatic C-peptide 達到標準濃度，

如IDDM p’t 則無 c-peptide 反應。

(3) 增加心肌的收縮力

- 可用來治療因β-blocker 過量造成中毒。
- 但不能用於cardiac failure

(4) Radiology of the Bowel

因glucagon能舒張小腸，可用於x-ray顯現腸道

3. Adverse reaction

因glucagon有短暫的噁心及嘔吐,但不嚴重

六、ISLET AMYLOID POLYPEPTIDE (IAPP , AMYLIN)

- 37-amino-acid polypeptide 之有機衍生物
- 來自 long-standing Type 2 or insulinomas 病人 pancreas 之 islet amyloid deposits
- produced by β cell
- 含有insulin 1-2%之濃度

  →生理作用未建立

去年健保藥費前10大三高比率高

- 國內「三高」到底有多嚴重?從健保局2月所公布的「98年健保藥費前10名」中發現，其中有七種是治療高血壓、高血脂、高血糖的用藥。社區藥局藥師柯明道分析，從數據來看，三高患者確實越來越多，跟國人飲食習慣高油、高糖、高鹽及生活壓力大有密切關係。
- 前年三高用藥花費金額323億，98年健保藥費約1300億，其中三高單方用藥約佔141億，若加上複方製劑，三高用藥總計超過了300億。
- 根據健保局統計，第一名用藥是含「Amlodipine」成分的降血壓藥，國內有42張證照，一年國人吃掉45億，是第二名降血脂藥的2倍多。與97年度比較，「三高」用藥，降血脂的Rosuvastatin由第11名躍升為第8名，三高藥品在98年有3種藥品為高血壓治療用藥，2種高血脂用藥和2種高血糖用藥共有七項，第五項的Plavix保栓通血栓溶解劑，為強力的血小板凝集抑制劑，用於預防中風。

98年度單方藥品健保申報排行

	成分名稱	藥理分類	代表商品名	製造廠	98年申報金額 (單位:億元)
1	AMLODIPINE	高血壓	Norvasc脈優	Pfizer	45
2	ATORVASTATIN	高血壓	Lipitor立普妥	Pfizer	17
3	VALSARTAN	高血壓	Diovan得安穩	Novartis	16
4	FACTOR VIII	血友病用藥	Kagenate第八凝血因子	Bayer	16
5	CLOPIDOGREL	血栓溶解劑	Plavix保栓通	Sanofi-Synthelabo	15
6	GLIMEPIRIDE	高血糖	Amaryl瑪爾胰	Sanofi-Aventis	14
7	IMATINIB	白血病抗癌藥	Glivec基立克	Novartis	12
8	ROSUVASTATIN	高血脂	Crestor冠脂妥	Astro-Zeeca	12
9	PIOGLITAZONE	高血糖	Actos愛妥糖	Taketa	11
10	LOSARTAN	高血壓	Cozaar可悅您	MSD	11
小計					169

(資料來源:健保局)